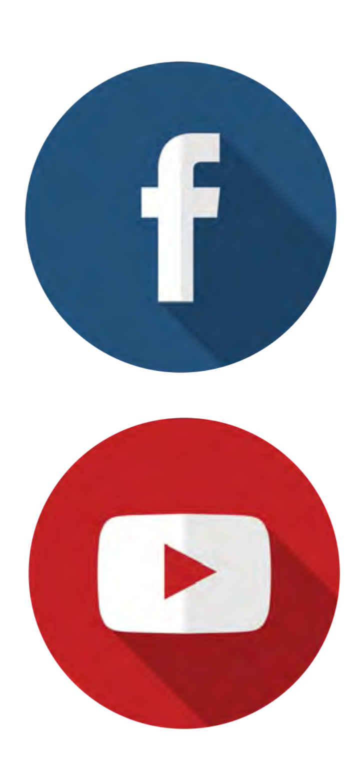
In the name of Allah, the Most Gracious, the Most Merciful







Cancer de la thyroïde

Dr RAHAL EPH BOLOGHINE

Service endocrinologie

Plan

I. Epidémiologie
II. Facteurs favorisants
III. Classifications anatomopathologiques
IV. Circonstances de découverte
V. Formes cliniques
VI. Stratégie thérapeutique

Epidémiologie

- ✓ L'augmentation de l'incidence des cancers de la thyroïde est réelle .
- ✓ 140 000 nouveaux cas/an dans le monde .
- ✓ 1% de l'ensemble des cancers .
- ✓ Le plus fréquent des cancers endocriniens .
- ✓ Effets screening par intensification du dépistage .
- ✓ On incrimine certains facteurs de risque

Epidémiologie

- Cancer a prédominance **féminine** : sex ratio 3/1
- L'essor des moyens diagnostiques (échographie et cytoponction) a permis comme pour le KC du sein une augmentation des taux de détection de ces cancers principalement au dépens des petits cancers de bon pronostic
- Ces cancers papillaire et vésiculaire sont guéris dans **80 a 90%** des cas si le traitement est approprié donc kc de très bon pronostic

Facteurs de risque

Antécédents d’irradiation cervicale durant l’enfance

- La thyroïde est un des organes les plus radiosensibles sur le plan carcinologique avec le sein et la moelle osseuse

- Les cancers thyroïdiens des enfants ukrainiens et biélorusses survenus secondairement a l’accident de Tchernobyl en sont une illustration dramatique

Radiations ionisantes

- Seules les radiations ionisantes reçues pendant **l'enfance à forte dose** et a débit de **dose élevé** ont une responsabilité clairement établie dans la survenue d'un cancer de la thyroïde
- Après irradiation externe du cou pendant l'enfance l'augmentation de l'incidence des cancer de la thyroïde apparait après un **délai de 5 a 10 ans** , elle est maximale **entre 15 a 19** ans après et se poursuit jusqu'a plus **de 40 ans** après l'irradiation

Carence iodée

- Le risque de cancer de la thyroïde augmente dans les zones de carence iodée .

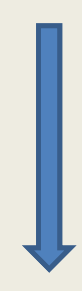
- La supplémentation iodée dans les zones de goitre endémique semble favoriser l’apparition des cancer papillaire au détriment des cancers vésiculaire .

Facteurs hormonaux et reproduction

- Ces facteurs ont été suspectés depuis longtemps du fait de l'incidence plus élevée de ces cancers chez la femme
- Le risque de cancer pourrait augmenter avec le nombre de grossesses
- L'allaitement a été mis en cause

Polluants et perturbateurs endocriniens

- Pesticides organochlorés
- Hydrocarbures organochlorés



Entrainent des perturbations hormonales thyroïdiennes

Tableau 5.

Facteurs de risque familiaux de cancer de la thyroïde d'après [31]

Syndrome familial	Manifestations	Tumeur thyroïdienne	Gène/localisation chromosomique
Polypose colique familiale	Polypes du côlon	Cancer thyroïdien papillaire	APC/5q21
Syndrome de Gardner	Polypes, ostéomes, fibromes, lipomes	Cancer thyroïdien papillaire	APC/5q21, autres?
Maladie de Cowden	Hamartomes, tumeurs sein	Adénome, cancer folliculaire, goitre	PTEN/10Q22-23
Complexe de Carney	Taches cutanées, myxomes, schwannomes, hypercorticisme, adénome hypophysaire, tumeur testiculaire	Adénome, cancer folliculaire	?, 2p16, 17q23
GMN		Adénome folliculaire	14q, Xp22
Cancer thyroïdien familial non médullaire	Cancer thyroïdien papillaire, tumeurs oxyphiles	Cancer thyroïdien papillaire	2q21, 19p13

GMN : goitre multinodulaire.

Classification

Tumeurs malignes primitives épithéliales

Tumeurs malignes primitives non épithéliales

Tumeurs malignes primitives épithéliales

- **Carcinomes papillaires** : **85%** variante vésiculaire oncocytaire , a cellules hautes
- **Carcinomes vesiculaires**: **11%** a invasion minime , invasif
- **Carcinomes indifférenciés 0,8%**
- **Carcinomes médullaire de la thyroide 2%**

ANAPATH



Tumeurs malignes primitives non épithéliales

- Lymphomes malins
- angiosarcomes : 1,2%
- Tératomes
- Carcinomes mucineux

} tumeur de mauvais pic

Classification générale des tumeurs malignes de la thyroïde.

Tumeurs malignes primitives épithéliales

– *Carcinome papillaire*

- variantes : vésiculaire, macrovésiculaire, cellules hautes, oncocytique, à cellules claires, pseudowarthin, sclérosant diffus, à cellules cylindriques, forme solide, forme cribriforme
- autres variantes : à contingent insulaire, à composante épidermoïde et mucoépidermoïde, à cellules géantes et fusiformes, associé à un carcinome médullaire

– *Carcinome vésiculaire*

- à invasion minime, invasif, à cellules oxyphiles, à cellules claires

– *Carcinome peu différencié*

- variantes : de novo, avec carcinome papillaire, avec carcinome vésiculaire

– *Carcinome indifférencié*

– *Carcinome médullaire (à cellules C)*

Tumeurs malignes primitives non épithéliales

– *Lymphomes malins*

– *Tumeurs diverses :* carcinome mucoépidermoïde, mucineux, mucoépidermoïde sclérosant, avec éosinophilie, tumeurs thymiques ou des dérivés des poches branchiales, tumeur de Settle, Castle, tératomes primitifs thyroïdiens, angiosarcome, tumeurs des nerfs périphériques, histiocytose X, maladie de Dorfman-Rosaï, tumeurs fibreuses solitaires

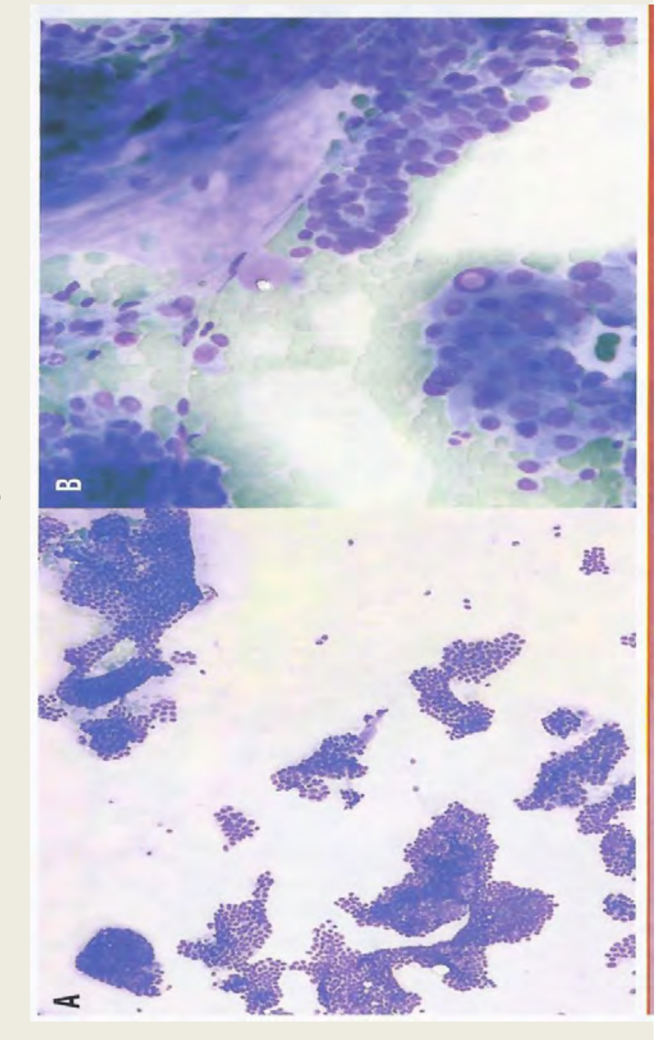
– *Métastases*

Classification anatomopathologique

- **Carcinome papillaire** :

la présence de papille au niveau de la thyroïde (non nécessaire) mais surtout les caractéristiques **nucléaires** tels l'aspect en verres dépolis ou en grain de café des cellules malignes suffisantes pour le diagnostic de cancer papillaire

- Diffusion essentiellement **ganglionnaire** , de bon pronostic



Variantes histologiques

- **La forme classique est la plus fréquente**
- **Carcinome papillaire à forme vésiculaire : la tumeur n'est constituée que de vésicules ; les noyaux sont ceux du CP**
- **Carcinome papillaire à cellules hautes : les cellules sont 2 fois plus hautes que large ++enfant et adulte jeune**
- **Carcinome papillaire sclérosant diffus: métaplasie malpighienne avec sclérose diffuse fréquente chez le sujet jeune**
- **Forme solide de l'enfant**
- **Carcinome papillaire à cellules oxyphiles cellules de hurthle cellule de grandes taille cytoplasme abondant granuleux et éosinophile de gros noyaux avec nucléole proéminent le diagnostic de malignité repose sur la mise en évidence de l'invasion capsulaire ou vasculaire**

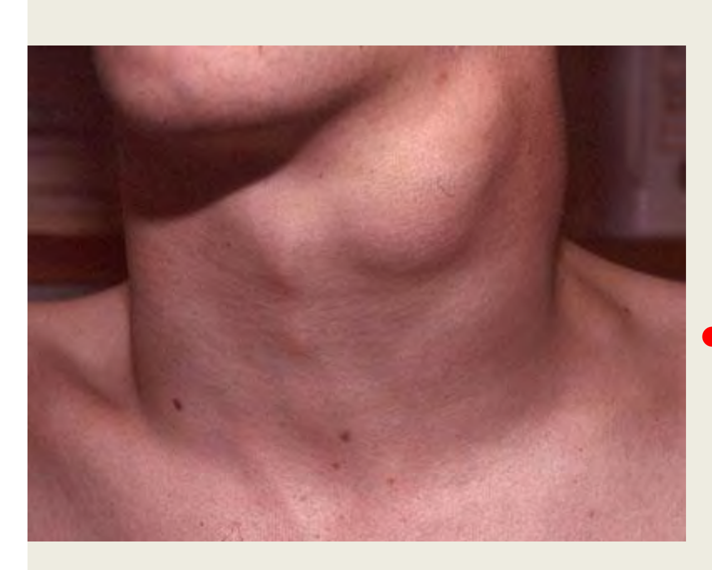
Carcinome vésiculaire

- Définit comme tumeur maligne épithéliale de souche vésiculaire ne possédant pas les caractéristiques diagnostiques des carcinomes papillaire .
- Présence de l'invasion capsulaire ou vasculaire est synonyme de malignité
- Diffusion : se fait par voie sanguine , moins bon pronostic par rapport au carcinome papillaire
- On distingue deux formes

Variantes histologiques

- Carcinome vésiculaire a invasion minime : encapsulée ; présence d’invasion capsulaire et ou vasculaire
- Carcinome vésiculaire invasif : la malignité ne fait aucun doute en général extensive dans le tissu thyroïdien adjacent
- Carcinome vésiculaire a cellules oxyphiles
- Carcinome vésiculaire a cellules claires

Circonstances de découverte



- **Nodule thyroïdien** 5 a 10% des nodules sont cancéreux

  Nodule ferme dur fixé

- L'échographie thyroïdienne élément clé dans la sélection des nodules suspects

  Cytoponction sensible ,spécifique

Critères échographiques de malignité

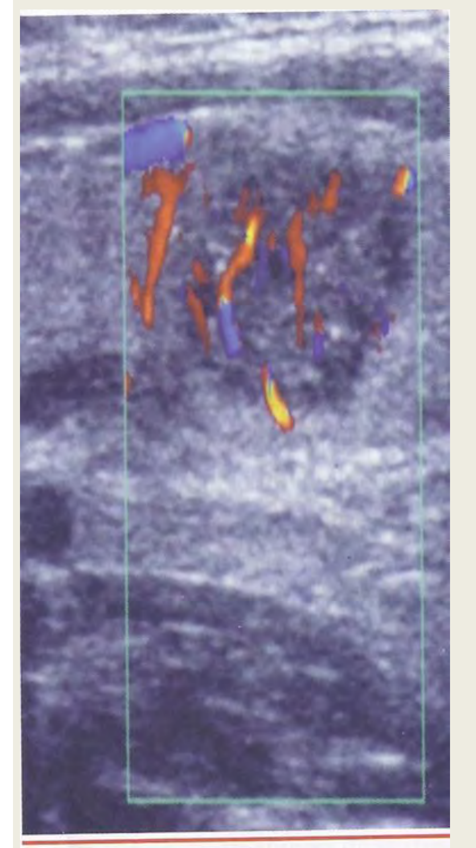


Figure 1. Echographie d'un cancer thyroïdien.

Tableau 1. Signes échographiques en faveur de la malignité d'un nodule thyroïdien (d'après Frates [3])

	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN
Microcalcifications	26,1 – 59,1	85,8 - 95	24,3 – 70,7	41,8 – 94,2
Hypoéchogénécité	26,5 – 87,1	43,4 – 94,3	11,4 – 68,4	73,5 – 93,8
Contours iréguliers ou absence de halo	17,4 – 77,5	38,9 - 85	9,3 - 60	38,9 – 97,8
Solide	69 - 75	52,5 – 55,9	15,6 - 27	88 – 92,1
Vascularisation intranodulaire	54,3 – 74,2	78,6 – 80,8	24 – 41,9	85,7 – 97,4
Plus haut que large	32,7	92,5	66,7	74,8

VPP : valeur prédictive positive
VPN : valeur prédictive négative

Échogénicité : iso hypo hyper échogène parenchyme thyroïdien et muscle pré thyroïdien

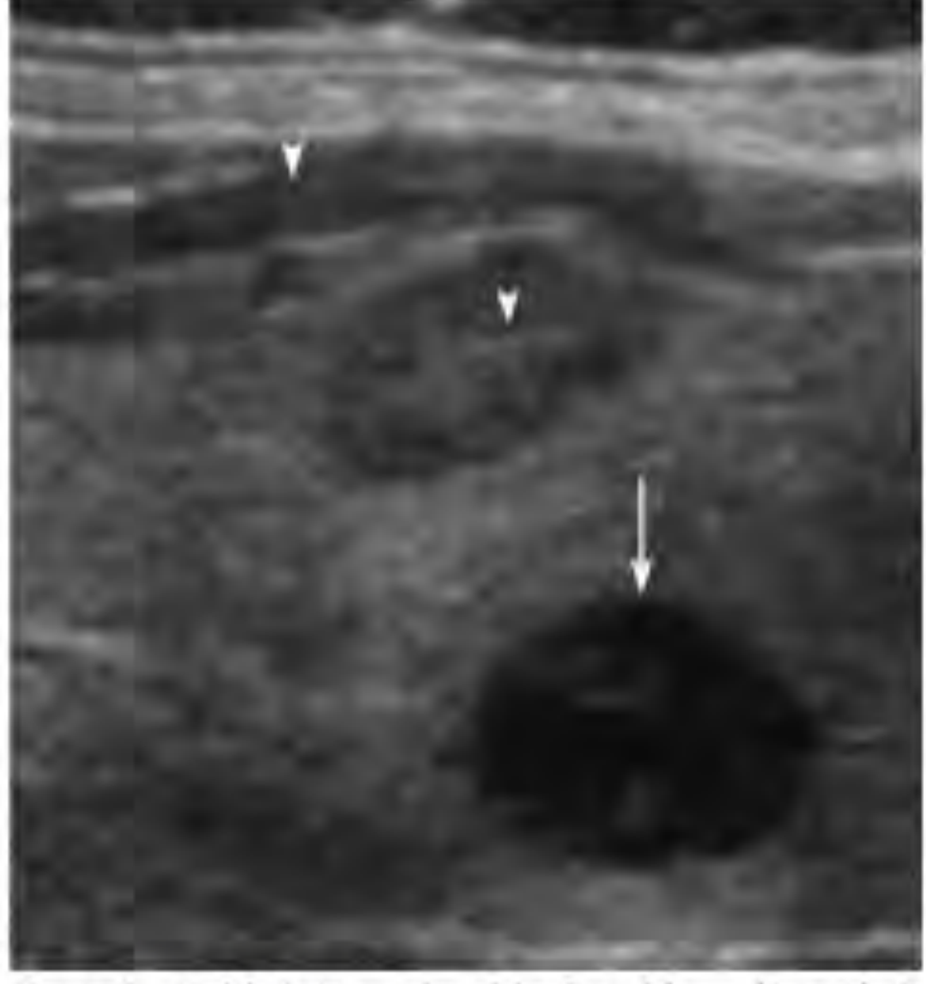
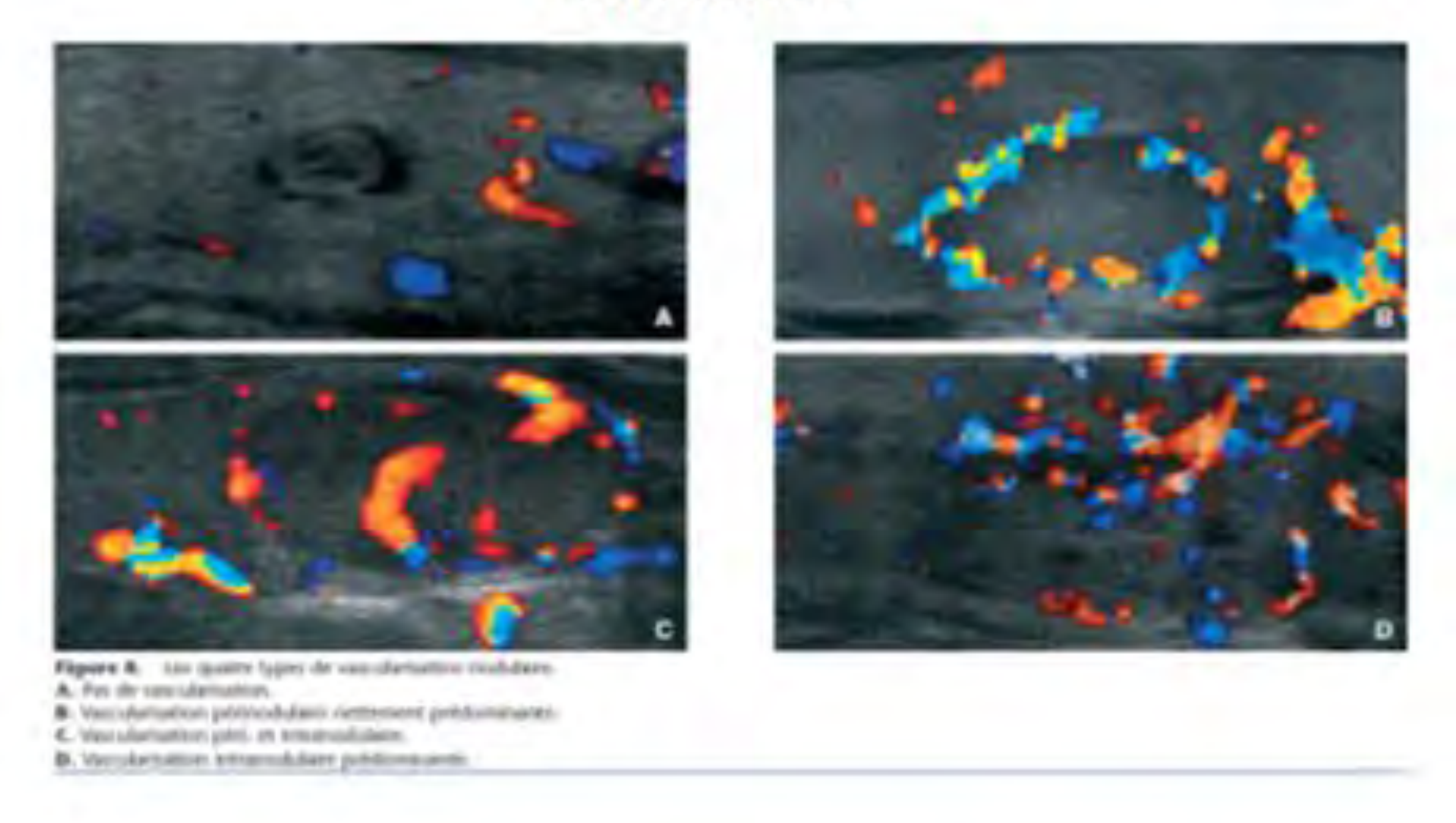


Figure 4. Nodule fortement hypoéchogène : échographie mode B, coupe longitudinale. Le nodule superficiel (tête de flèche) est moins échogène que le parenchyme thyroïdien mais plus échogène que les muscles sous-hyoïdiens (tête de flèche) : nodule hypoéchogène simple. Le nodule profond (flèche blanche) est moins échogène que les muscles sous-hyoïdiens : nodule fortement hypoéchogène.

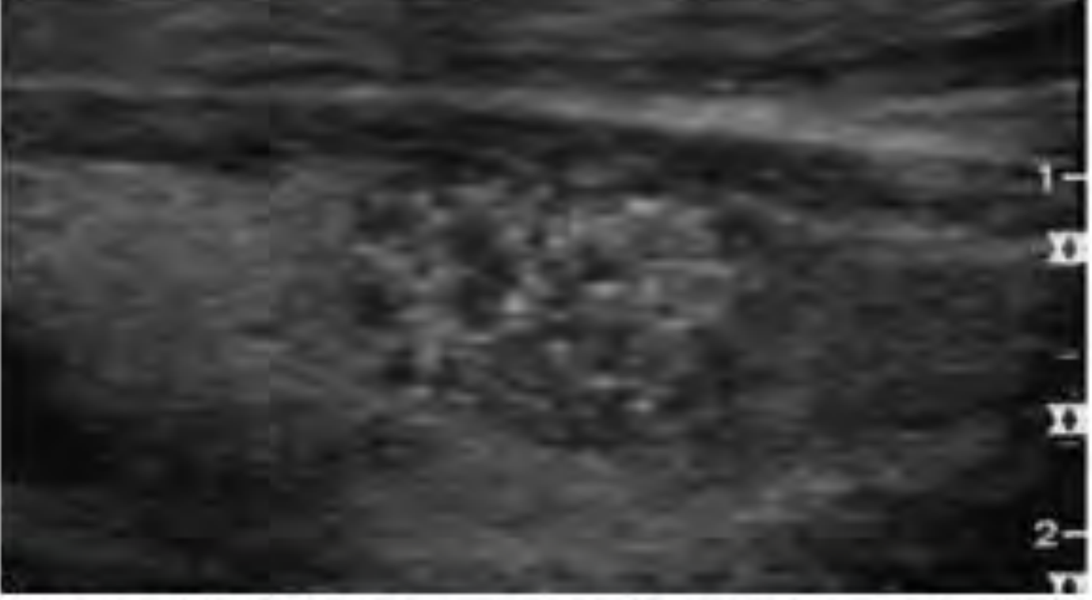
Vascularisation suspecte vascularisation intra nodulaire exclusive



Microcalcifications



Figure 7. Granulations colloïdales : échographie mode B, coupe longitudinale. On note de petits échos ronds avec artefact en queue de comète caractéristiques de granulations colloïdales.



igure 6. Microcalcifications, échographie mode B, coupe longitudinale. Semi de microcalcifications diffuses dans un nodule hypoéchogène : ancer papillaire en cytoponction et à l'histologie définitive.

Adénopathie cervicale

- Souvent un mode de découverte du cancer de la thyroïde
- **Caractéristiques spécifiques de malignité :**

Présence de micro calcification au sein de l'adénopathies

Kystisation de l'adénopathie

Vascularisation périphérique et ou mixte

Echogénicité de l'adénopathie rappelant le tissu thyroïdien

Ganglion métastatique

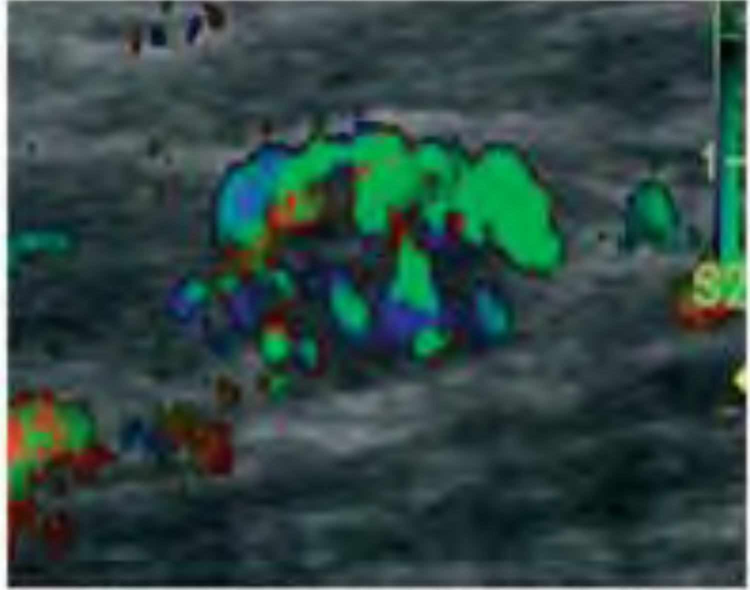
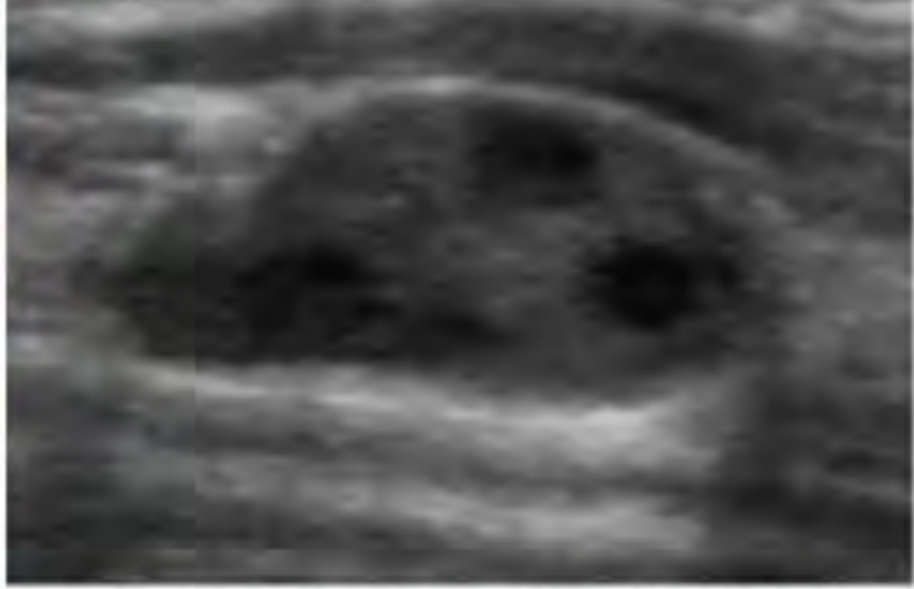


Figure 12. Vascularisation anarchique : échodoppler énergie en coupe longitudinale. La vascularisation du ganglion n'est pas centrale mais anarchique, à la fois périphérique et intraganglionnaire : métastase d'un cancer médullaire de la thyroïde.



igure 10. Zones kystiques intraganglionnaires : échographie mode B, oupe longitudinale, secteur IIB. Le ganglion n'est pas structuré et on note rois zones kystiques : métastase d'un cancer papillaire.

Ganglion métastatique

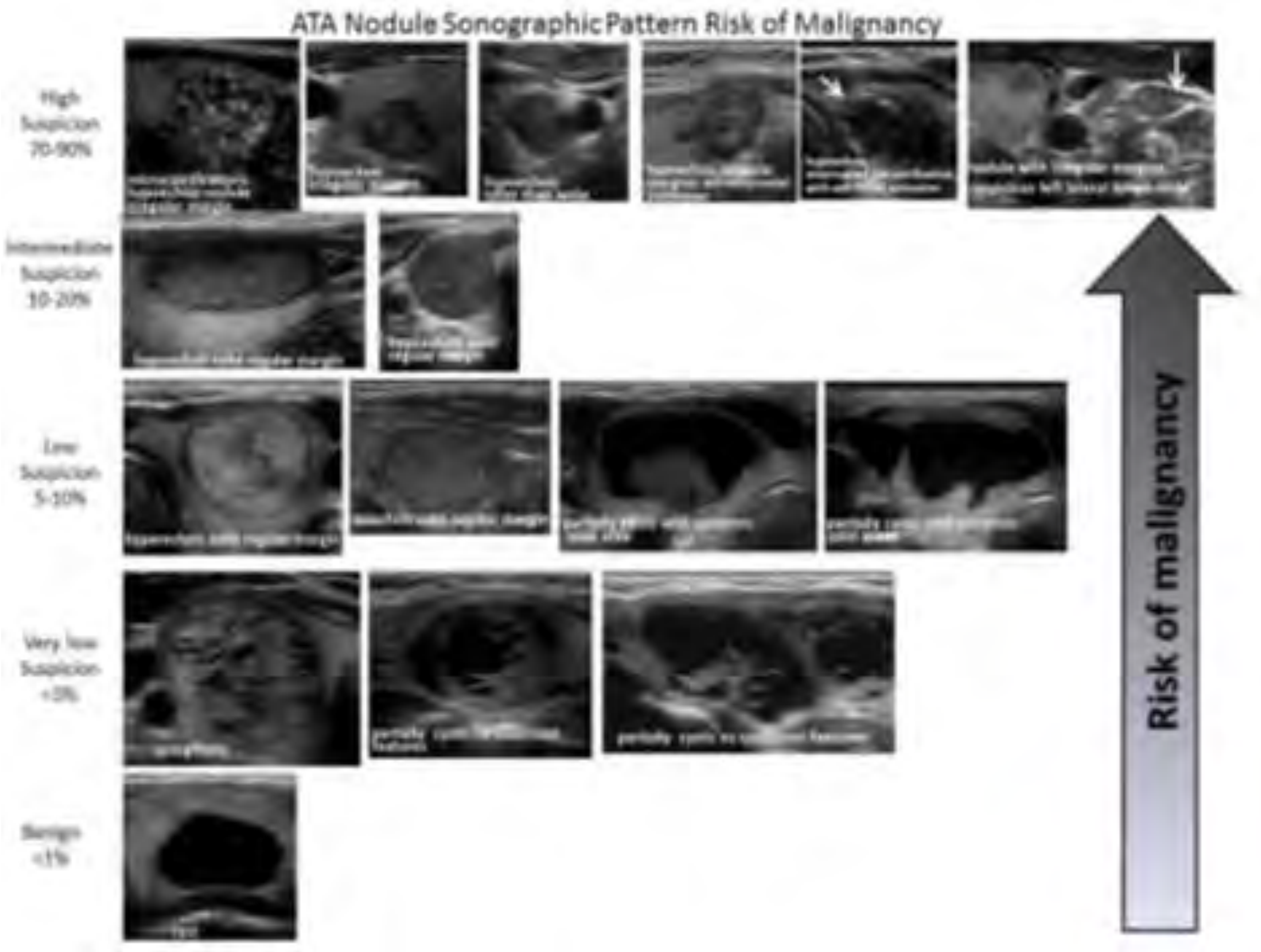


igure 9. Microcalcifications dans une adénopathie : échographie node B, coupe longitudinale du secteur III. Le ganglion n'est pas structuré t on note la présence d'un amas de microcalcifications : métastase d'un ancer papillaire.

Table 6. Sonographic patterns, estimated risk of malignancy and FNA guidance for thyroid nodules.

Sonographic Pattern	US features	Estimated risk of malignancy	Consider biopsy/FNA size cutoff (largest dimension)
High suspicion	Solid hypoechoic nodule or solid hypoechoic component of a partially cystic nodule **with** one or more of the following features: irregular margins (infiltrative, microlobulated), microcalcifications, taller than wide shape, rim calcifications with small extrusive soft tissue component, evidence of extrathyroidal extension	>70-90%*	Recommend FNA at > 1 cm
Intermediate suspicion	Hypoechoic solid nodule with smooth margins **without** microcalcifications, extrathyroidal extension, or taller than wide shape	10-20%	Recommend FNA at > 1 cm
Low suspicion	Isoechoic or hyperechoic solid nodule, or partially cystic nodule with eccentric solid areas, **without** microcalcification, irregular margin or extrathyroidal extension, or taller than wide shape.	5-10%	Recommend FNA at > 1.5 cm
Very low suspicion	Spongiform or partially cystic nodules **without** any of the sonographic features described in low, intermediate or high suspicion patterns	< 3%	Consider FNA at > 2 cm Observation without FNA is also a reasonable option
Benign	Purely cystic nodules (no solid component)	< 1%	No biopsy**

Note: US-guided FNA is recommended for cervical lymph nodes that are sonographically suspicious for thyroid cancer (see Table 5).


ATA Nodule Sonographic Pattern Risk of Malignancy
High Suspicion 70-90%
Intermediate Suspicion 10-20%
Low Suspicion 5-10%
Very low Suspicion <3%
Benign <1%
Risk of malignancy

CLASSIFICATION BETHESDA

- 1- non satisfaisante
- 2- bénins
- 3- lésion folliculaire de signification indéterminée
- 4 – néoplasme folliculaire et néoplasme folliculaire à cellules oncocytaires
- 5- suspect de malignité
- 6- maligne

BETHESDA

- **NON SATISFAISANTE** : moins de 6 groupes de cellules
- **Bénigne** : préparation peu a modérément cellulaire , peu de microvésicules ; noyaux sombres et petits , substances colloïde abondante
- **Signification indéterminée** : critères de malignité ne sont pas présents mais modifications nucléaires ne permettent pas d'assures le caractère bénin
- **Néoplasme folliculaires** : noyaux augmenté de taille colloïde rare; cellules oncocytaires malignes
- **Suspect de malignité** : malignité est vraisemblable mais ne peut être affirmé cellules insuffisantes
- **Maligne** : noyaux augmentés de taille , chromatine en verre dépoli absence de colloïde



Table 7. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: Diagnostic categories and risk of malignancy[1]

Diagnostic category	Estimated/predicted risk of malignancy by the Bethesda system (%)[1]	Actual risk of malignancy in nodules surgically excised (%, median (range))[2]
Nondiagnostic or Unsatisfactory	1-4	20 (9-32)
Benign	0-3	2.5 (1-10)
Atypia of Undetermined Significance or Follicular Lesion of Undetermined Significance (AUS/FLUS)	5-15	14 (6-48)
Follicular Neoplasm or Suspicious for a Follicular Neoplasm (FN/SFN)	15-30	25 (14-34)
Suspicious for Malignancy (SUSP)	60-75	70 (53-97)
Malignant	97-99	99 (94-100)

[1]As reported in The Bethesda System by Ali &Cibas, 2009 (1076)
[2]Based on the meta-analysis of 8 studies reported by Bongiovanni et al. (103). The risk was calculated based on the portion of nodules in each diagnostic category that underwent surgical excision and likely is not representative of the entire population, particularly of non-diagnostic and benign diagnostic categories.

Autres

- Signes cliniques de compression : dyspnée , dysphonie ou dysphagie en cas de maladie étendue
- Métastases a distances : pulmonaires ou osseuses peuvent révéler un cancer de la thyroïde
- Découverte fortuite sur pièce de thyroïdectomie micro carcinome thyroïdiens
- Le plus souvent le nodule thyroïdien est mis en évidence par un examen morphologique et donc découverte fortuite

Formes cliniques

- Micro cancer thyroïdien: tumeur inférieur ou égale à 1 cm ; en général de bon pronostic
- Cancer de l'enfant : rare volontiers agressif mais le pronostic est favorable si prise en charge adaptée
- Cancer du sujet agé : âge supérieur a 45 ans est considéré comme facteur de mauvais pronostic
- Certaines formes histologiques sont de pronostic moins favorables : carcinome a cellules hautes , le carcinome sclérosant diffus

Stratégie thérapeutique

Armes thérapeutiques

1- Chirurgie thyroidiennne

- Thyroidectomie totale



- Curage ganglionnaire
  - ✓ Thérapeutique central le picking n'est plus recommandé
  - ✓ Prophylactique pour le staging de la maladie

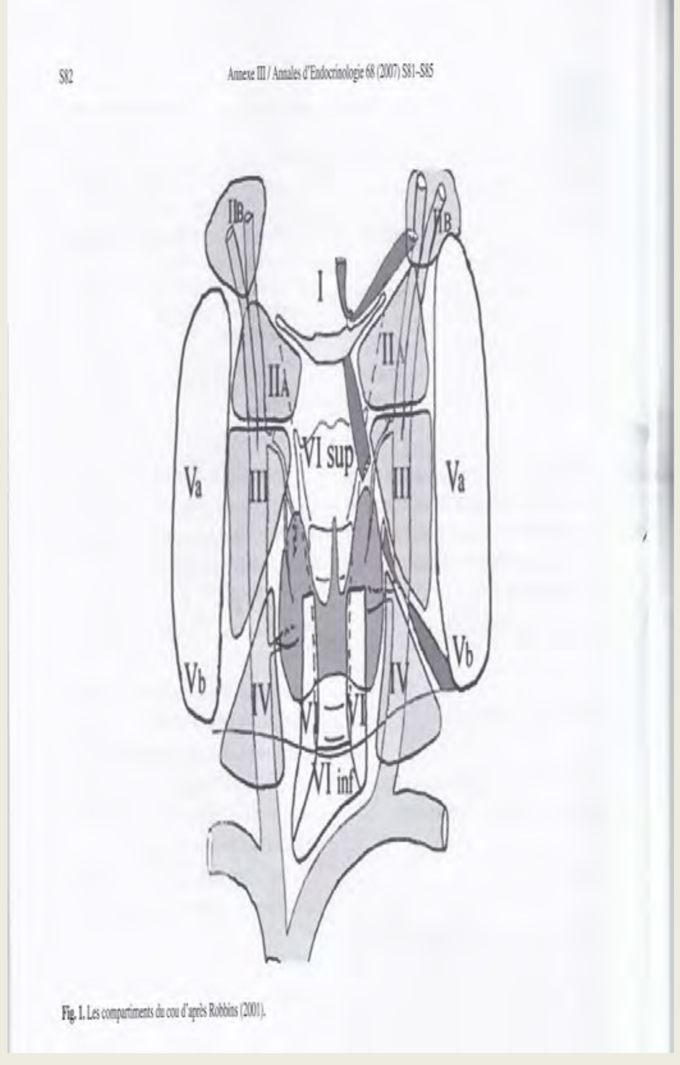


Fig. 1. Les compartiments du cou d'après Robbins (2001).

Traitement chirurgical

- Chirurgien expérimenté
- Complications de la chirurgie
- Hématome cervical,
- Tardif : paralysie reccurentielles , dysphonie voie bitonale ,fausses routes
- hypoparathyroidie : persistance de l'hypocalcemie 3 mois après de la chirurgie

Annexe 5. Classification TNM7 actualisée en 2009

Tumeur primitive T	
Tx	non évalué
T1	tumeur de diamètre ≤ 2 cm ne dépassant pas la capsule thyroïdienne
T2	tumeur de diamètre de 2 à 4 cm ne dépassant pas la capsule thyroïdienne
T3	tumeur de diamètre > 4 cm ou avec extension extra-thyroïdienne minimale
T4	tumeur dépassant largement la capsule thyroïdienne **T4a** : vers tissu sous-cutané, larynx, trachée, oesophage, récurrent **T4b** : vers aponévrose pré-vertébrale ou des vaisseaux médiastinaux ou englobant l'artère carotide
Adénopathies régionales N	
Nx	non évalué
N0	absence de métastase ganglionnaire
N1a	adénopathies métastatiques régionales dans le compartiment central du cou
N1b	adénopathies métastatiques régionales, cervicales uni, bi ou controlatérales ou médiastinales supérieures
Métastases M	
M0	absence de métastase
M1	présence de métastase(s)
Résidu tumoral R	
Rx	résidu tumoral inconnu
R0	pas de résidu tumoral
R1	résidu tumoral microscopique
R2	résidu tumoral macroscopique

Stades selon la classification UICC

	< 45 ans	≥ ou égal à 45 ans
Stade I	tout T, tout N, M0	T1, N0, M0
Stade II	tout T, tout N, M1	T2, N0, M0
Stade III	NA	T3, N0, M0
		T1-3, N1a, M0
Stade IV	NA	T1-3, N1b, M0-1
		T4, N0-1, M0-1

Figure 4

Risk of Structural Disease Recurrence

(In patients without structurally identifiable disease after initial therapy)

High Risk
Gross extrathyroidal extension, incomplete tumor resection, distant metastases, or lymph node >3 cm

Intermediate Risk
Aggressive histology , minor extrathyroidal extension, vascular invasion, or > 5 involved lymph nodes (0.2-3 cm)

Low Risk
Intrathyroidal DTC
≤ 5 LN micrometastases (< 0.2 cm)

- FTC, extensive vascular invasion (≈ 30-55%)
- pT4a gross ETE (≈ 30-40%)
- pN1 with extranodal extension, >3 LN involved (≈ 40%)
- PTC, > 1 cm, TERT mutated ± BRAF mutated* (>40%)
- pN1, any LN > 3 cm (≈ 30%)
- PTC, extrathyroidal, BRAF mutated*(≈ 10-40%)
- PTC, vascular invasion (≈ 15-30%)
- Clinical N1 (≈20%)
- pN1, > 5 LN involved (≈20%)
- Intrathyroidal PTC, < 4 cm, BRAF mutated* (≈10%)
- pT3 minor ETE (≈ 3-8%)
- pN1, all LN < 0.2 cm (≈5%)
- pN1, ≤ 5 LN involved (≈5%)
- Intrathyroidal PTC, 2-4 cm (≈ 5%)
- Multifocal PMC (≈ 4-6%)
- pN1 without extranodal extension, ≤ 3 LN involved (2%)
- Minimally invasive FTC (≈ 2-3%)
- Intrathyroidal, < 4 cm, BRAF wild type* (≈ 1-2%)
- Intrathyroidal unifocal PMC, BRAF mutated*, (≈ 1-2%)
- Intrathyroidal, encapsulated, FV-PTC (≈ 1-2%)
- Unifocal PMC (≈ 1-2%)

2 - Iode radioactif

But

- Détruire le reliquat thyroïdien
- Traiter des foyers tumoraux métastatiques

- **En pratique** : après un sevrage en hormones thyroïdiennes le patient est hospitalisé en **chambre plombée**
- **Après la prise d'iode radioactif** le patient bénéficie d'un balayage corps entier 5 jours après la prise d'iode

Iode radioactif

- 4 a 6 semaines après la chirurgie : 100 Mcuries d'iode radioactif
- Principe : l'effet thérapeutique est du au rayonnement B , l'énergie déposée dans le tissu cellulaire provoque une mort cellulaire par apoptose cellulaire ou une mort différée lors de la mitose

Indication de l'iode

- Métastase à distance
- Résection incomplète de la tumeur
- Tumeur a haut risque de récidive et de décès
- Type histologique défavorable : papillaire a cellules hautes ; sclérosant diffus ; carcinome vésiculaire invasif carcinome de l'enfant

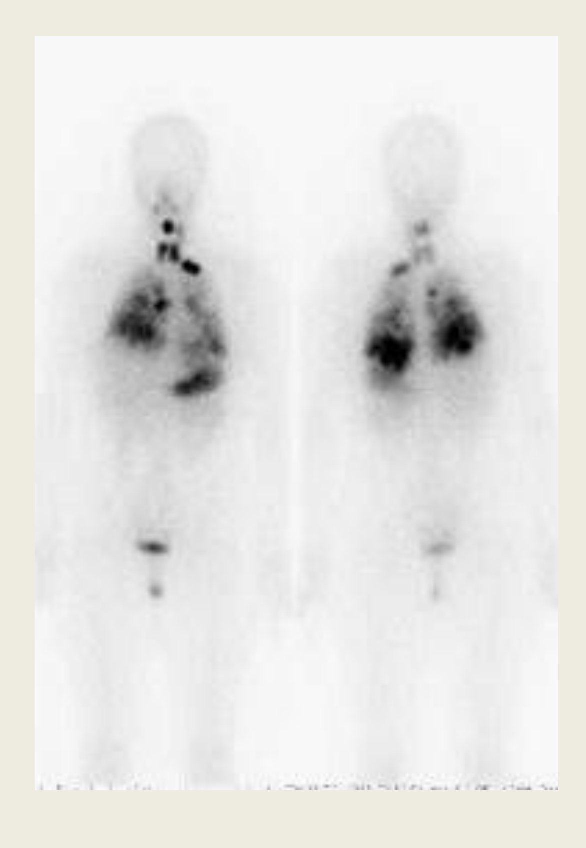
Mesures de radioprotection

- Chambres plombées
- Protéger les proches du patient ,visites interdites
- Eviter pendant 8 jours le contact avec les enfants et les femmes enceintes
- Eviter la contamination de l environnement stocker les déchets jusqu'à ce que l'activité soit negligeable


CHAMBRE PLOMBEE
10

Balayage





3-Traitement hormonal

Le but du traitement hormonal est :

A. **Substitutif** : assurer les besoins en hormones thyroïdiennes .
B. **Freinateur**: dans le but de réduire la concentration de TSH principal facteur de croissance des thyréocytes.

La dose de lévothyrox dépend du risque de récidive des patients

Autres traitement

- Radiothérapie : tumeur non opérable ; traitement des métastases osseuses
- Chimiothérapie tumeur peu ou indifférencié cancer anaplasique
- **Thérapies ciblées** nouvelles molécules carcinomes réfractaires

Surveillance

- **Clinique** : palpation thyroïdienne et recherche des métastases a distance
- **Radiologique**
  - Echographie thyroïdienne à la recherche de métastases ganglionnaires
  - Balayages post thérapeutique
- **Biologique** : dosage de thyroglobuline excellent indicateur de récidive

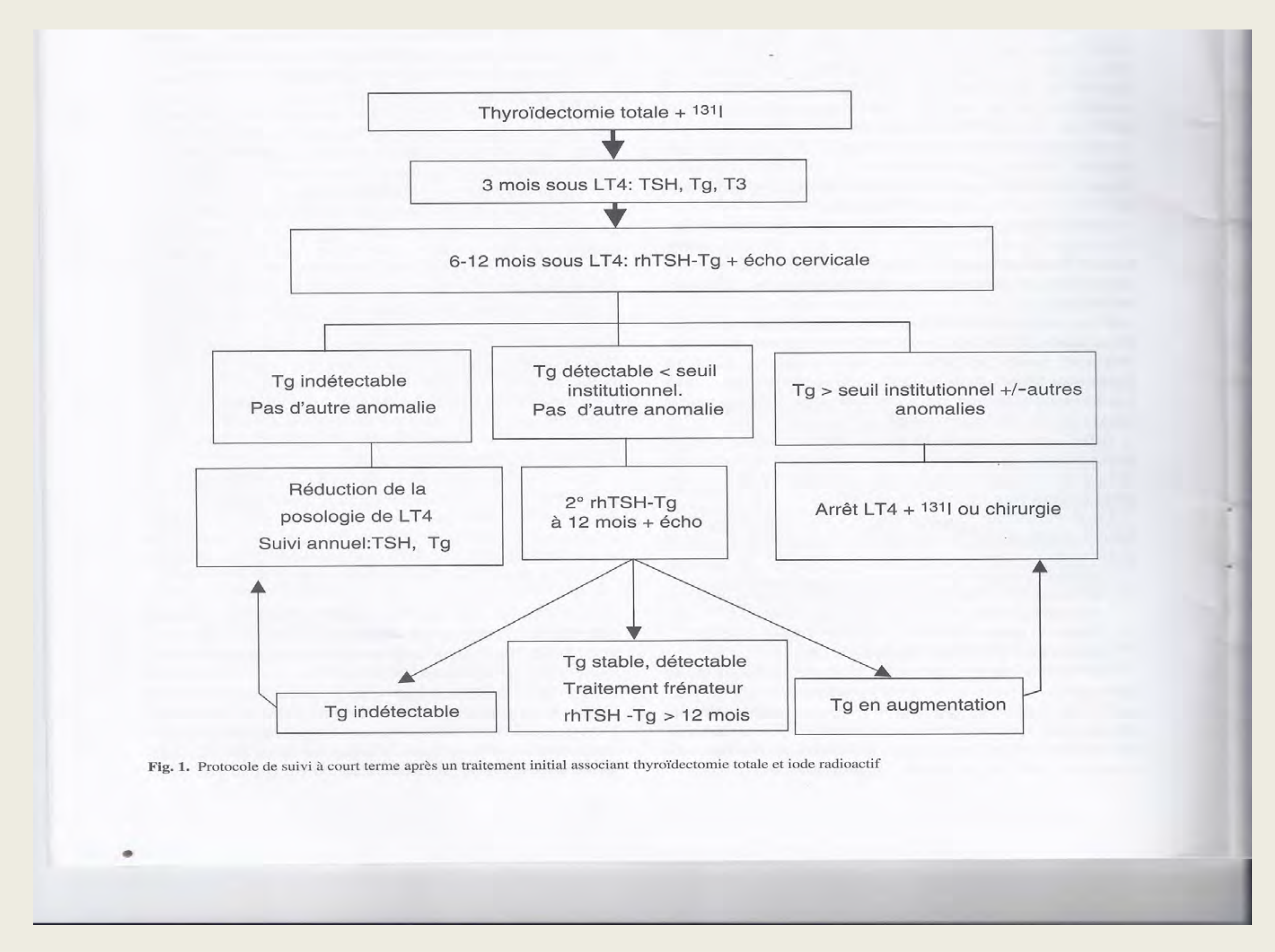


Fig. 1. Protocole de suivi à court terme après un traitement initial associant thyroïdectomie totale et iode radioactif

Pronostic et survie

- Malgré un pronostic excellent certains patients vont évoluer défavorablement .

- **Facteurs pronostiques :**
  - **Age** : âges extrêmes sont associés a une augmentation des récidives .
  - **Sex ratio** : mortalité est plus élevée chez les hommes
  - **L'augmentation de la taille** de la tumeur est associée à une diminution de la survie
  - **Le type histologique**
  - **l'étendue de la chirurgie initiale**

Métastases

- siègent essentiellement au niveau des poumons et du squelette.
- **L'atteinte osseuse** fréquence décroissante, le rachis, le bassin, la ceinture scapulaire, le crâne, le sternum.

D'autres localisations métastatiques sont possibles : hépatiques, cutanées, cérébrales.

Les métastases pulmonaires sont plus fréquentes encas de cancer papillaire,

- les métastases osseuses sont plus fréquentes dans les cas de cancer vésiculaire du sujet âgé.

Carcinomes anaplasiques

- **Carcinome agressif** ; les cellules anaplasiques sont totalement indifférenciés

- Le plus souvent le goitre est ancien ; masse augmente rapidement de volume associé a des **signes compressifs**
- Traitement : combinaison radio chimio chirurgie

- **Pronostic : sombre**

Carcinome médullaire

Cancer développé a partir des cellules C para folliculaires thyroïdiennes

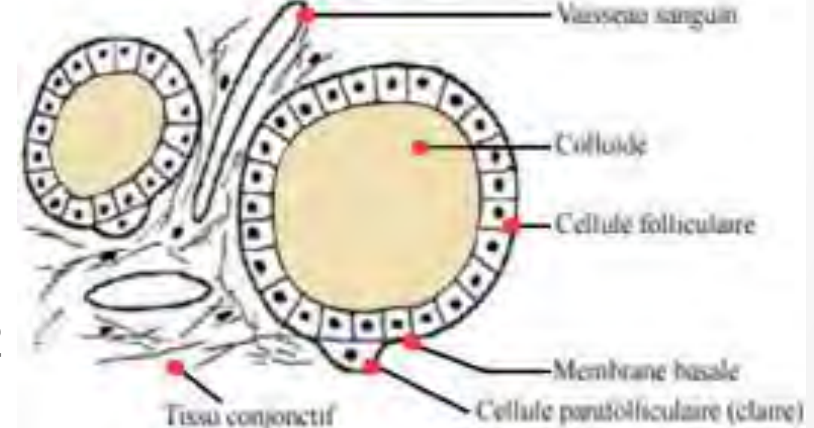
- Diagnostic : nodule thyroïdien , adénopathie métastatique flush syndrome diarrhée motrice
- Biologie :

thyrocalcitonine

✓ marqueur de ce cancer dont le taux est corrélé a la masse ,tumorale

✓ marqueur de surveillance

- Formes cliniques :
  - formes sporadiques
  - formes familiales
  - Néoplasie endocrinnienne2



- Traitement : chirurgie associée a un curage ganglionnaire central et périphérique
- Pronostic : lié au stade anatomoclinique

NEM

NEM 2A syndrome de sipple CMT PHEO HYPERPARATHROIDIE

NEM 2B CMT PH2OCHROMOCYTOME ET DYSMORPHIE MARFANOIDE

CMT FAMILIALE LES AUTRES COMPOSANTES SONT ABSENTES

UNE MUTATION GERMINALE DU RET EST RETROUVEE Dans 99% NEM2B 98% NEM2A ET 95% des FMTC

analyse moléculaire du RET systématique devant tout CMT pour identifier les cas index pec précoce voire prophylactique

Conclusion

- Les carcinomes différenciés de la thyroïde
  - Ont une évolution lente
  - Leurs pronostic reste favorable et associé a une faible mortalité

Les moyens thérapeutiques permettent d'obtenir la rémission chez la plupart des malades

Néanmoins la surveillance a vie est nécessaire pour déceler toute récidive